

## 【 2 1 3 】

氏名	桑 原 雅 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3057号
学位授与の日付	平成8年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	抗喘息作用を有する縮合アゾール系化合物の合成研究
論文審査委員	教授 吉田 隆志 教授 原山 尚 教授 廣田 喬 教授 山本 啓司 教授 馬場 直道

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

新規な抗喘息薬の創製を目的に、分子中に特有の電子的性質を持つ5-6員環縮合アゾール系化合物のTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用について検討したところ、酵素阻害作用は弱いものの、実験喘息モデルに対しテオフィリンより優れた抗喘息作用をもつ3-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)チオプロパンスルホンアミドを見い出した。本化合物の抗喘息作用はシクロオキシゲナーゼ代謝物及びペプチドロイコトリエン代謝物の生成抑制および拮抗作用に基づかず、PDE阻害作用によることを明らかにした。

本化合物とcAMP構造の類似性に着目し、PDEに対する新しい活性モデルを設定し、想定した各活性部位(1.スルホンアミド基に対応する極性部位。2.イミダゾピリダジン環に対応する水素結合部位。3.アルキル側鎖に対応する疎水性部位。)の最適化を行った。

最適構造の検討の内、スルホンアミド誘導体の合成に自動合成装置を用い、その実験室レベルでの有用性について証明した。

最適化検討の結果、3-(7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*b*]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジエチルプロパンスルホンアミド(TAK-225)を見い出した。TAK-225はPDE阻害作用に基づく気管支拡張作用と好酸球浸潤抑制作用を合わせ持つ新しいタイプの抗喘息薬として、その有用性が期待できる。

## 論文審査結果の要旨

気管支喘息は、アレルギー性鼻炎と共に現代病の1つに挙げられ、その患者数は年々増加しており、抗喘息薬の需要は今後ますます増加するものと見られている。

本研究は新規な抗喘息薬の創製を目的として、プリン塩基関連化合物で $10\pi$ 電子構造に起因する特有の物理化学的性質を有する5-6員環縮合アゾール系化合物に着目して、その各種誘導体と抗喘息作用の関係について検討したもので、その研究成果は以下のように要約できる。

1) まず強力な気管平滑筋収縮作用を有する  $\text{TXA}_2$  に対する合成酵素阻害剤の探索を目標として、種々の末端官能基を有する $\omega$ -置換ブチルチオイミダゾピリダジン類をデザインし、酵素阻害作用は弱いが、実験喘息モデルに対しテオフィリンより優れた抗喘息作用を持つ3-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)チオプロパンスルホンアミド (I) を見出した。さらに本化合物の作用機序が、ケミカルメディエーターの生成抑制および拮抗作用に依るものではなく、phosphodiesterase (PDE) 阻害作用に基づく気管支拡張作用によるものであることを明らかにした。

2) 上記活性化合物 (I) と PDE の基質である cAMP (adenosine 3',5'-cyclic monophosphate) の構造の類似性に着目し、Discover を用いた分子力学計算から、PDE に対する新しい活性中心モデルを設定し、想定した各活性部位の最適化に対する誘導体を合成した。

3) 最適構造の検討に際して、スルホンアミド誘導体の合成に液相反応の自動合成装置を利用し、その実験室レベルでの実用性を証明した。

4) 最適化検討の結果見出した 3-(7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*b*]ピリダジン-6-イル)オキシ-2,2-ジエチルプロパンスルホンアミド (TAK-225) は、PDE 阻害作用に基づく気管支拡張作用により即時型喘息反応を抑制し、さらに好酸球浸潤抑制作用により遅発型喘息反応も抑制する、新しいタイプの抗喘息作用物質であることを明らかにした。

以上本研究の成果は、抗喘息薬開発について多くの示唆に富む新しい知見を含んでおり、Medicinal Chemistry の発展に寄与する所が大きい。よって本論文は博士の学位論文として価値あるものと認定する。